

DIE DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER
SERUM-THYREOGLOBULIN-BESTIMMUNG BEI
NICHT-MALIGNEN SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

ANDREA HAINZINGER

1986

*Diss
München*

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Direktor Professor Dr. Eberhard Buchborn

Die diagnostische Bedeutung der Serum - Thyreoglobulin - Bestimmung
bei nicht - malignen Schilddrüsenerkrankungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ANDREA HAINZINGER
aus München
1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter	:	Prof. Dr. K. Horn
Mitberichterstatter	:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan	:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:		25.03.1986

Meinen Eltern und meinem Bruder



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0091

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. K. Horn für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung, die er mir beim Anfertigen dieser Arbeit zukommen ließ; ebenso herzlich danke ich Frau Prof. Dr.med. R.C. Pickardt für ihre stetigen Anregungen und Ratschläge.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr.med. R. Gärtner für seinen unermüdlichen Einsatz und immer konstruktiven Ratschläge bedanken, die meine Arbeit ganz wesentlich förderten.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Th. Kubiczek und den übrigen Angestellten für die gewissenhafte Ausführung der Messungen und die angenehme Zusammenarbeit, Frau F. Haag für das Anfertigen der Abbildungen und Herrn Dr.med. König für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Diese Arbeit wurde publiziert unter dem Titel

"Evidence for autonomous thyroglobulin release
from euthyroid and hyperthyroid nodular goiter -
Thyroglobulin, a possible helpful parameter in
diagnosis of non-malignant thyroid disorders."

GÄRTNER, R., A. HAINZINGER, K. HORN, R.C. PICKARDT;
erschienen in: Klin. Wschr. 61: 737-741 (1983)

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

- 1.1. Fragestellung
- 1.2. Thyreoglobulin - biochemische Eigenschaften, Biosynthese und Metabolismus

2. Methoden

- 2.1. Tg-Bestimmung
- 2.2. Bestimmung der Thyreoglobulin- und mikrosomalen Antikörper
- 2.3. Bestimmung der übrigen Parameter
- 2.4. Patienten- und Kontrollkollektiv
 - 2.4.1. Auswahl der Kollektive
 - 2.4.2. Einteilung und Definition der Gruppen
 - 2.4.3. Behandlung
- 2.5. Statistische Auswertung

3. Ergebnisse

- 3.1. Inzidenz von Thyreoglobulin- und mikrosomalen Antikörpern
- 3.2. Tg-Spiegel
 - 3.2.1. Tg-Spiegel beim Kontrollkollektiv und bei Patienten mit blander Struma
 - 3.2.1.1. Abhängigkeit der Tg-Spiegel von TSH bei Kontrollpersonen bzw. Patienten mit Struma diffusa
 - 3.2.1.2. Abhängigkeit der Tg-Spiegel und Schilddrüsenvolumen bei Patienten mit Struma diffusa
 - 3.2.1.3. Abhängigkeit der Tg-Spiegel und Schilddrüsenvolumen bei Patienten mit diffuser Struma während TSH-suppressiver Therapie
 - 3.2.1.4. Verlauf der Tg-Spiegel bei Patienten mit Schilddrüsenzysten vor und nach Punktion

- 3.2.2. Tg-Spiegel bei Patienten mit autonomem Adenom
 - 3.2.2.1. Tg-Spiegel bei dekompensierten autonomen Adenomen unter thyreostatischer Therapie
 - 3.2.2.2. Tg-Spiegel bei Patienten mit autonomem Adenom vor und nach Radiojodtherapie
- 3.2.3. Tg-Spiegel bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose
 - 3.2.3.1. Spezielle Problematik und Gruppeneinteilung
 - 3.2.3.2. Tg-Spiegel bei aktivem und inaktivem M. Basedow
 - 3.2.3.3. Tg-Spiegel bei einer Patientin mit M. Basedow im Verlauf (Fallbeispiel)
- 3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

4. Diskussion

- 4.1. Autoantikörper
- 4.2. Tg-Spiegel
 - 4.2.1. Klinische Bedeutung der Tg-Spiegel bei nicht-immunogenen Schilddrüsenerkrankungen
 - 4.2.2. Klinische Bedeutung der Tg-Spiegel bei immunogenen Schilddrüsenerkrankungen
 - 4.2.3. Tg-Freisetzung

5. Zusammenfassung

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

MAk	mikrosomale Antikörper
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TSI	thyroid stimulating immunglobulins
Tg	Thyreoglobulin
TgAk	Thyreoglobulin-Antikörper
TSH	Thyreotropin
TRH	thyrotropin releasing hormone

1. Einleitung

1.1. Fragestellung

Thyreoglobulin (Tg) ist ein jodiertes Glykoprotein, das ausschließlich in Thyreozyten gebildet wird und eine zentrale Rolle in der Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone spielt. Nachdem Roitt und Torrigiani (86) im Jahr 1968 ein empfindliches Nachweisverfahren (Radioimmunoassay) entwickelt hatten, das seither noch weiter verbessert wurde, konnte Thyreoglobulin im Serum der meisten gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden in einer Konzentration von 1 bis 43 ng/ml (3, 15, 54, 76, 78).

Unterschiedlich hohe Tg-Spiegel wurden bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen gemessen, ohne daß bisher klar die diagnostische Bedeutung der Serum-Tg-Bestimmung gezeigt werden konnte (36, 37, 44, 64, 75, 77, 79). In der klinischen Routinediagnostik ist die Tg-Bestimmung bisher lediglich in der Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen etabliert. Nach totaler Thyreoidektomie werden erhöhte Tg-Spiegel als Parameter bei der Suche nach Metastasen verwendet. Dieser Aspekt ist bereits gut untersucht und wird daher in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt (13, 16, 17, 28, 45, 53, 58, 84, 92, 94, 95, 111).

Noch ungeklärt ist der Mechanismus der Tg-Freisetzung in die Blutbahn und die physiologische Bedeutung des zirkulierenden Tg.

In dieser Arbeit wird untersucht, ob die Messung der Serum-Tg-Werte ein Zusatzparameter in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung nicht-maligner Schilddrüsenerkrankungen sein kann, wobei vor allem der Stimulationszustand der Schilddrüse vor und während schilddrüsenwirksamer Medikation berücksichtigt wurde. Zusätzlich wurde der Frage nachgegangen, ob aufgrund der Meßergebnisse Rückschlüsse auf den Mechanismus der Tg-Freisetzung gezogen werden können.

1.2. Thyreoglobulin - biochemische Eigenschaften, Biosynthese und Metabolismus

Da besonders im Hinblick auf die Frage nach dem Freisetzungsmechanismus von Tg die biochemischen Eigenschaften des Tg-Moleküls von Interesse sind, seien diese in Kürze dargestellt:

Das aus Schilddrüsenfollikeln gewonnene Tg ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 660.000 Dalton und einem Sedimentationskoeffizienten von 19S (29). Der isoelektrische Punkt liegt bei einem pH - Bereich zwischen 4,2 und 4,6, abhängig unter anderem vom Jodgehalt des Moleküls (8). Das Tg-Molekül besteht aus zwei identischen Untereinheiten (9) mit einem Molekulargewicht von jeweils 330.000 Dalton und einem Sedimentationskoeffizienten von 12S (119). Diese sind teils kovalent über Disulfidbrücken, teils nichtkovalent miteinander verbunden, wobei die Anzahl der Disulfidbrücken und damit die Stabilität des Moleküls dem Jodgehalt proportional ist (2, 10, 30, 111).

Die Aminosäuresequenz ist noch nicht vollständig geklärt, doch die Zusammensetzung unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen anderer Glykoproteine, außer daß Tg jodierte Thyronine und Tyrosine enthält (48, 104). Jedes Tg-Molekül enthält etwa 120 Tyrosylreste, von denen in vivo etwa 5 bis 10 pro Molekül jodiert sind, während in vitro maximal etwa 50 pro Molekül jodiert werden können.

Der Zuckeranteil von Tg beträgt etwa 10% (81, 103); beim menschlichen Tg sind bisher vier unterschiedliche Oligosaccharid-Seitenketten nachgewiesen.

besten untersucht sind Kette A, die ein Molekulargewicht von 1800 Dalton hat und aus N-Acetylglucosamin und Mannose besteht, sowie Kette B mit einem Molekulargewicht von 2100 bis 3200, die eine verzweigte Struktur aufweist und zusätzlich zu den genannten Zuckern Sialylsäure, Fucose und Galactose enthält (5, 73). Das Verhältnis von A- zu B-Ketten beträgt beim menschlichen Tg etwa 8 zu 22. Die erst kürzlich beim Menschen identifizierten Ketten C und D enthalten viel Galactosamin bzw. Glucuronsäure-Galactosamin-Disaccharide (101, 102).

Alle Schritte in Biosynthese und Metabolismus von Tg werden durch TSH über das Adenylcyclasesystem stimuliert, d.h. Jodaufnahme der Thyreozyten sowie Syntheserate, Jodierung und intrathyreoidaler Transport von Tg (12, 23, 24, 25, 39, 88, 116). Weitere Stimuli sind vor allem "TSI" (=thyroid stimulating immunoglobulins) als pathogenetischer Faktor beim Morbus Basedow (1, 52) sowie β -Adrenergika, Prostaglandine und humanes Choriogonadotropin (55, 66, 91, 109).

Die Synthese von Tg findet am rauen endoplasmatischen Reticulum im Thyreozyten statt (98, 118), die Glycosilierung des Moleküls erfolgt schrittweise im glatten endoplasmatischen Reticulum und im Golgi-Apparat (19, 31). Jodierung der Tyrosylreste und Bildung der Schilddrüsenhormone erfolgen an der apikalen Zellmembran; beide Vorgänge werden durch die thyreozytenspezifische Peroxidase katalysiert (46, 80, 112). Die jodierten Tg-Moleküle werden ins Kolloid abgegeben, wo sie in einer hohen Konzentration von 300 bis 400 ng/ml gespeichert werden (32, 34, 55). Vollständige Glycosilierung

und Sialysierung scheinen eine wesentliche Voraussetzung für Jodierung (71) und Exozytose (14, 70, 72) zu sein.

An der apikalen Zellmembran findet auch die Endozytose von Tg statt, wobei neusynthetisiertes, hochjodiertes Tg bevorzugt aufgenommen wird (22, 27, 117).

Bezüglich des noch ungeklärten Freisetzungsmechanismus von Tg in die Blutbahn werden folgende Möglichkeiten diskutiert;

1. eine aktive Sekretion bzw. Mitsekretion mit den Schilddrüsenhormonen unter TSH-Kontrolle:
So fanden van Herle und Mitarbeiter (55) einen Abfall der Tg-Spiegel unter TSH-Suppression mit Schilddrüsenhormonen bei gesunden Kontrollpersonen, umgekehrt einen Anstieg von Tg nach exogener oder endogener TSH-Stimulation.
Herzog (56) stellte durch Untersuchungen an sogenannten "inside-out-Follikeln" (= Follikel mit umgekehrter Polarität) fest, daß unter TSH-Stimulation etwa 5 bis 10% des endozytierten Tg in Vesikeln transepithelial transportiert und als intaktes Molekül an der basolateralen Zellmembran freigesetzt werden. Er schließt daraus, daß Tg von dort aus in die Blutbahn gelangt. Diese Ergebnisse sprechen für einen aktiven, TSH-abhängigen Sekretionsmechanismus.
2. eine passive Freisetzung von Tg:
Studer und Ramelli(68, 108) konnten durch morphologische und biochemische Untersuchungen endemischer Strumen nachweisen, daß zumindest in

länger bestehenden Strumen fokale Nekrosen mit Follikeluntergängen entstehen. Bei gleichzeitig erhöhtem Serum-Tg-Spiegel ergeben sich Hinweise für die Möglichkeit eines passiven Effluxes von Tg aus den Schilddrüsenfollikeln.

Diskutiert wird ebenfalls noch eine mögliche physiologische Bedeutung des zirkulierenden Tg. In in-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Tg an isolierte Schilddrüsenmembranen bindet und sowohl TSH als auch Thyreoidea-stimulierende-Antikörper (TSAb) vom Rezeptor verdrängen kann (7, 21, 49). Damit wäre ein Rückkopplungsmechanismus mit der Tg-Konzentration als Reglergröße denkbar, in Sinne einer Autoregulation der TSH-Sensitivität der Schilddrüse.

Allerdings wurden auch gegenteilige Ergebnisse berichtet, nach denen keine spezifische Bindung von Tg an den TSH-Rezeptor und damit auch keine Hemmung der Folgereaktion stattfinden soll (20).

Das zirkulierende Tg wird, wie fast alle Glykoproteine, desialisiert und danach an der Hepatozytenmembran gebunden und intrazellulär abgebaut. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 3 bis 4 Tage (55).

2. Methoden

2.1. Thyreoglobulin-Bestimmung

Die Tg-Bestimmung im Serum erfolgte nach dem Prinzip des Doppel-Antikörper-Radioimmunoassays, wie kürzlich beschrieben (41). Die Durchführung ist schematisch in Tabelle 1 aufgeführt.

Endogene Tg-Antikörper (TgAk) wirken als Störfaktoren bei der Messung des Serum-Tg. Bei copräzipitierenden TgAk werden falsch-niedrige, bei nicht-präzipitierenden Antikörpern falsch-hohe Tg-Spiegel gemessen (6, 96).

Zur Überprüfung der Validität jedes einzelnen Tg-Wertes wurde daher bei jeder Serumprobe die TgAk-Konzentration und zusätzlich die interne Wiederfindung eines exogen zugesetzten Tg-Standards mit 100 ng Tg/ml bestimmt.

Die Assay-Kriterien waren:

- die untere Nachweisgrenze des Assays lag bei $9,4 \pm 1,2$ ng Tg/ml ($\bar{x} \pm SD$, $n = 16$);
- der Interassay-Variationskoeffizient betrug 6,3% (Mittel 102,8ng/ml; $n = 10$)
- die Wiederfindung des internen Tg-Standards von 100 ng Tg/ml betrug bei Normalpersonen $100,3 \pm 6,4$ ng/ml ($\bar{x} \pm SD$, $n = 16$).

Tabelle 1: Durchführung des Tg-Radioimmunoassays

<u>Ansatz für Eichkurve/ Patientenserum:</u>	<u>Ansatz für Tg-Wieder- findung:</u>
25 µl α -Globulin (0,2g%)*	25 µl Tg-Standard (400 ng/ml)

- + 100 µl Probe
- + 100 µl Tris-HCl-Puffer (pH 8,0; 0,25 M)
- + 50 µl Tg-Tracer***
- + 50 µl I. AK (1:30.000)**

Inkubation für 2 bis 3 Tage

- + 100 µl II. AK (1:40)*
-

4 Stunden inkubieren
auffüllen, waschen mit NaCl

Zentrifugation für 15 Min. mit 4000 g

Messung im Gammazähler

- * gelöst in Na-Phosphatpuffer (pH 7,3) und NaN_3
- ** gelöst in 0,2g% α -Globulin und Na-Phosphatpuffer mit NaN_3
- *** gelöst in 0,2g% α -Globulin und 7 µg/150µl Kaninchen- γ -Globulin

Folgende Materialien wurden verwendet:

Tg für Standard, Tracer und Immunisierung wurde aus homogenisiertem, bei 10.000 g zentrifugiertem Schilddrüsen-
gewebe (OP-Material) gewonnen. Der Überstand wurde auf ACA 22 (LKB-Producter) chromatographiert und eine Anionenaustauscherchromatographie auf DE 32 durchgeführt (Whateman, USA). Dabei zeigten sich in der Disc-Elektrophorese zwei Banden, in der SDS-Elektrophorese unter nicht-reduzierenden Bedingungen nur eine Bande, die einem Molekulargewicht von 330.000 Dalton entsprach (41).

Tg wurde nach der Chloramin-T-Methode mit ^{125}I mit einer spezifischen Aktivität von etwa 20 mCi/mg markiert.

Spezifisches Antiserum erhielten wir durch die Immunisierung von Kaninchen mit Tg.

2.2. Bestimmung der Tg- und mikrosomalen Antikörper

Die endogenen TgAk wurden, wie kürzlich beschrieben, mit einem Sandwich- Enzymimmunoassay bestimmt (11); Tg interferiert bis zu einem Spiegel von 1000 ng/ml bei dieser Methode nicht.

Die Bestimmung der mikrosomalen Antikörper (MAk) erfolgte mit einem Hämagglutinationstest (Fa.Wellcome).

2.3. Bestimmung der übrigen Parameter

Trijodthyronin (T_3), Thyroxin (T_4), TSH sowie Thyroxinbindendes-Globulin (TBG) wurden ebenfalls mit einem Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay bestimmt (35, 42, 57).

2.4. Patienten- und Kontrollkollektiv

2.4.1. Auswahl des Patienten- und Kontrollkollektivs

Tg wurde bei Patienten mit verschiedenen nicht-malignen Schilddrüsenerkrankungen bestimmt. Als Kontrollkollektiv dienten Personen mit normal großer Schilddrüse und normaler Schilddrüsenfunktion, die allerdings alle in einem Jodmangelgebiet lebten.

Folgende Untersuchungen wurden vorgenommen:

- Anamnese
- klinischer Untersuchungsbefund
- Labordiagnostik (Normalbereiche in Klammern):
 - T₃ (80 - 180 ng/100 ml)
 - T₄/TBG-Quotient (1,8 - 5,7)
 - TRH-Test: TSH im Serum vor bzw. 30 Minuten nach Applikation von 200 µg TRH i.v.
(TSH₀ 0,5 - 2,2 µE/ml, TSH₃₀ 3,0 - 18µE/ml)
 - TgAk (< 2 µgequ/ml)
 - MAk (< 1:400)
- nuklearmedizinische Diagnostik(nicht bei Kontrollpersonen):
 - ^{99m}Tc-Technetium-Szintigramm
 - Fluoreszenzszintigramm(bei vielen Patienten)
- Feinnadelbiopsie und zytologische Untersuchung bei Patienten mit kalten Arealen und/oder Zysten
- Sonographie: zur Kontrolle bei Feinnadelbiopsien

2.4.2. Einteilung und Definition der Gruppen

Ausgeschlossen von der Interpretation der Tg-Spiegel wurden alle Patienten, in deren Sera endogene Antikörper nachgewiesen waren und/oder die Wiederfindung des Tg-Standards außerhalb der Grenzen von $\pm 20\%$ (≈ 2 s) lag.

Die Definition der einzelnen Gruppen lautete folgendermaßen:

- a. Normalkollektiv (n = 27):
 - freiwillige Probanden mit palpatorisch normal-großer Schilddrüse (kein Schilddrüsengewebe tastbar) und normaler Schilddrüsenfunktion (Normalwerte für T_3 , T_4 /TBG-Quotient und TSH)
- b. Struma diffusa (n = 106):
 - palpatorisch und szintigraphisch nachgewiesene diffuse Schilddrüsenvergrößerung
 - im ^{99m}Tc -Szintigramm kein Hinweis auf kalte oder heiße Areale, diffuse Nuklidanreicherung
- c. kalte Knoten (n = 44):
 - palpatorisch nodöse Struma
 - szintigraphisch ein oder mehrere kalte Areale
 - Ausschluß von Zysten durch Sonographie und Feinnadelpunktion
 - Ausschluß maligner Veränerungen durch zytologische Untersuchung von Feinnadelbiopsien
- d. Zysten (n = 26):
 - wie unter c., aber hier Nachweis von Zysten durch Sonographie und Feinnadelpunktion im Bereich des szintigraphisch kalten Areals

e. autonome Adenome (n = 25):

- übliche Laborparameter, zusätzlich Nachweis durch Tc-Szintigramm sowie bei einem Teil der Patienten ^{131}I -Aufnahmetest
- kompensierte autonome Adenome (n = 14):
paranoduläre Radionuklidaufnahme beträgt mehr als 20% des heißen Knotens
- dekomensierte autonome Adenome (n = 11):
paranoduläre Radionuklidaufnahme beträgt weniger als 10% des heißen Knotens

f. immunogene Hyperthyreosen (n = 148):

- diffus vergrößerte Schilddrüse (Tastbefund, im Szintigramm homogene Speicherung)
- Hyperthyreose (Klinik, Laborparameter)
- mit oder ohne endokrine Ophthalmopathie

Innerhalb jeder Gruppe unterteilten wir nochmals in

- Patienten mit stimulierbarem TSH
- Patienten mit supprimiertem TSH

aufgrund der jeweiligen medikamentösen Behandlung bzw. des spontanen ΔTSH .

2.4.3. Behandlung der Patienten

Patienten mit blanden diffusen oder nodösen Strumen wurden mit Schilddrüsenhormonen (T_4 oder eine Kombination von T_4 und T_3 im Verhältnis 10:1) behandelt, bis TSH völlig supprimiert war, d.h. $\Delta\text{TSH} \leq 0,2 \mu\text{E/ml}$. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 17,5 Wochen (zwischen 4 Wochen und 2 Jahren). Die peripheren Schilddrüsenhormonwerte lagen unter der Therapie im Normbereich.

Schilddrüsenzysten wurden mittels Feinnadelpunktion unter sonographischer Kontrolle möglichst vollständig abpunktiert.

Hyperthyreote Patienten wurden mit Thyreostatika in einer Dosierung zwischen 5 und 40 mg/die (Methimazol oder Carbimazol) bzw. Radiojod in individueller therapeutischer Dosis behandelt oder wurden operiert, gegebenenfalls nach thyreostatischer Vorbehandlung.

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte zum Vergleich der Gruppen untereinander mit dem gepaarten Wilcoxon-Test mittels eines Computerprogramms. Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden die Tg-Spiegel als Median und "range" berechnet, da es sich nicht um eine Normalverteilung handelte.

3. Ergebnisse

3.1. Inzidenz von TgAk und MAK

Die Inzidenz von TgAk, MAK und falscher Wiederfindung des internen Tg-Standards ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Bei Normalpersonen (n = 27) fanden wir weder Schilddrüsen-Autoantikörper noch falsche Wiederfindung; dagegen waren bei Patienten mit Schilddrüsenzysten die Antikörper ebenfalls negativ, die Wiederfindung war jedoch in 3,8% der Fälle falsch.

Erheblich höhere Zahlen fanden sich bei allen anderen Gruppen mit nicht-malignen Schilddrüsenerkrankungen; Antikörper waren in 7 bis 11% der Fälle vorhanden, die Wiederfindung war bei 8,7 bis 22,2% falsch. Dabei stieg die Antikörperinzidenz bei Patienten mit autonomen Adenomen nach Radiojodtherapie auf das Doppelte gegenüber dem Ausgangswert vor Therapie an.

Die immunogenen Schilddrüsenerkrankungen wiesen die weitaus höchste Inzidenz auf. Bei Patienten mit Morbus Basedow waren bei 57% der Fälle TgAk vorhanden, MAK bei 76%, eine falsche Wiederfindung sogar bei 84% (n = 148).

Die Inzidenz der falschen Wiederfindung beim Tg-Radioimmunoassay lag höher als die Inzidenz der TgAk, die mit dem Sandwich-Enzymimmunoassay bestimmt wurde.

Tabelle .2: Inzidenz von TgAk, MAk und "falscher Wiederfindung" bei nicht-malignen Schilddrüsenerkrankungen

	n	TgAk(%) ≤2µgequ/ml	MAk(%) ≤ 1:400	falsche Wiederf. (%)
Normalpersonen	27	0	0	0
Struma diffusa	106	7,6	5,7	10,7
"kalte" Knoten	45	8,5	8,5	10,7
Zysten	26	0	0	3,8
autonome Adenome	22	8,3	11,1	22,2
autonome Ade- nome 1 Jahr nach 131I-Therapie	10	18,2	22,7	27,3
M. Basedow	148	56,8	76,4	84,1
subakute Thy- reoiditis (floride)	9	100,0	0	100,0

3.2. Tg-Spiegel

3.2.1. Tg-Spiegel beim Kontrollkollektiv und bei Patienten mit blander Struma

Die Tg-Spiegel bei Kontrollpersonen und Patienten mit blander diffuser oder nodöser Struma zeigen Abbildung 1 und Tabelle 3.

- Normalpersonen:

Bei dem Vergleichskollektiv wurden Tg-Spiegel zwischen 2 und 34 ng/ml gemessen; diesen Wert setzten wir als obere Grenze des Normalbereichs fest. Der Median lag bei 14,5 ng Tg/ml, TSH war definitionsgemäß bei allen Probanden stimulierbar.

- Struma diffusa:

Bei stimulierbarem TSH war der Median mit 48,0 ng Tg/ml im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant erhöht ($p \leq 0,001$); unter medikamentöser TSH - Suppression dagegen (mittlere Behandlungsdauer 20 Wochen) lag der Median signifikant niedriger (17,0 ngTg/ml). Aber nur 29 von 38 Werten ($\leq 75\%$) lagen im Normalbereich; 9 Patienten wiesen persistierend erhöhte Tg-Spiegel zwischen 50 und 135 ng/ml auf, obwohl TSH für mindestens 6 Wochen supprimiert war.

- Struma nodosa (kalte Knoten, Zysten):

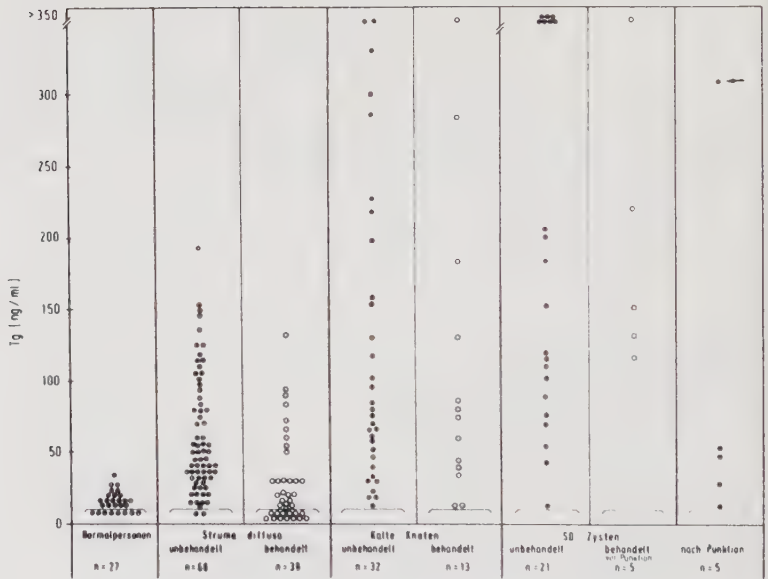
In beiden Gruppen fanden sich bei stimulierbarem TSH signifikant erhöhte Tg-Spiegel; hier wurden die höchsten Absolutwerte aller Gruppen gemessen (bis 4700 ng Tg/ml). Der Median lag bei 72,5 bzw. 152,0 ng/ml. Unter TSH-suppressiver Therapie ergab sich keine signifikante Abnahme der Tg-Spiegel (Median 68,5 bzw. 150,0 ng/ml).

Ein Abfall der Tg-Spiegel wurde nur bei Zysten nach erfolgreicher Punktion beobachtet (Median 37,5 ng/ml, TSH stimulierbar).

In der Aspirationsflüssigkeit einer Kolloidzyste eines Patienten wurde die Tg-Konzentration mit 70.000 ng/ml bestimmt.

Ein anderer Patient wies auch nach Punktion der Zyste einen noch deutlich erhöhten Tg-Wert von 298 ng/ml auf (→). Bei ihm wurde später eine multifokale Autonomie ohne Hyperthyreose diagnostiziert und wurde deshalb von der statistischen Berechnung ausgeschlossen.

Abbildung 1: Tg-Spiegel bei Kontrollpersonen sowie bei Patienten mit diffuser oder nodöser Struma und euthyreoter Stoffwechsellaage



Legende: ● TSH stimulierbar
○ TSH supprimiert

Tabelle 3: Tg-Spiegel bei Kontrollpersonen und Patienten mit diffuser oder nodöser Struma und euthyreoter Stoffwechsellaage

	n	range Tg (ng/ml)	Median Tg (ng/ml)	TSH+SD (μ E/ $\bar{m}$ l)
Normalpersonen	27	2 - 37	14,5	6,6 $\pm$ 2,7
Struma diffusa				
-TSH stimulierbar	68	10 - 193	48,0	7,7 $\pm$ 3,9
-TSH supprimiert	38	3 - 132	17,0	---
kalte Knoten				
-TSH stimulierbar	32	14 - 1183	72,5	7,3 $\pm$ 3,9
-TSH supprimiert	12	10 - 569	68,5	---
Zysten				
-TSH stimulierbar	21	12 - 4700	152,0	9,6 $\pm$ 6,8
-TSH supprimiert	5	116 - 382	150,0	---
-nach Punktion	4	12 - 53	37,5	9,4 $\pm$ 3,4

3.2.1.1. Abhängigkeit der Tg-Spiegel von Δ TSH bei Kontrollpersonen bzw. Patienten mit blander Struma

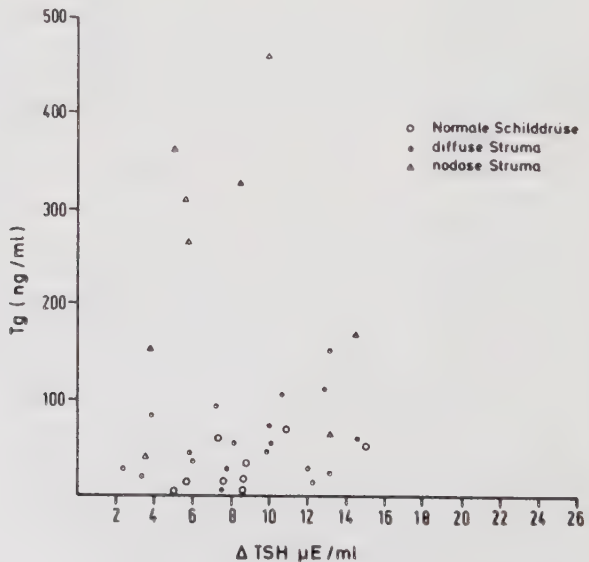
Es wurden nur unbehandelte Patienten mit normalem Δ TSH behandelt.

Weder beim Vergleichskollektiv noch bei Patienten mit diffuser oder nodöser blander Struma ergab sich eine Korrelation zwischen Serum-Tg-Spiegel und Δ TSH (Abb. 2).

Es fiel allerdings auf, daß bei einer Gruppe von Patienten mit nodöser Struma deutlich erhöhte Tg-Spiegel bei normalem Δ TSH vorlagen.

Ebensowenig zeigte sich eine Korrelation zwischen Tg-Spiegel und basalem TSH oder TSH-Antwort auf TRH oder den Schilddrüsenhormonspiegeln.

Abb. 2: Abhängigkeit von Tg-Spiegel und Δ TSH bei Kontrollpersonen (o; n=9) und Patienten mit blander Struma diffusa (●; n=19) bzw. nodosa (▲; n=9)

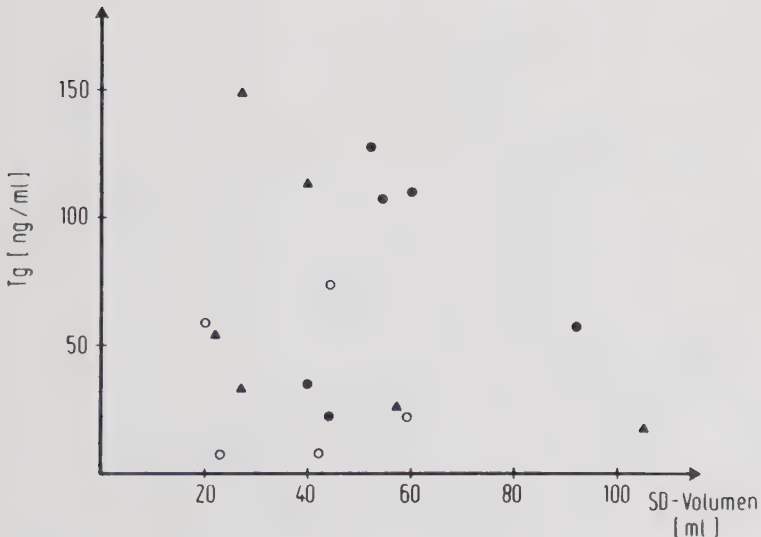


3.2.1.2. Abhängigkeit von Tg-Spiegel und Schilddrüsen- volumen

Bei 19 Patienten wurde das sonographisch ermittelte Schilddrüsenvolumen mit dem Tg - Spiegel verglichen, um eine Abhängigkeit dieser beiden Parameter zu prüfen.

Wir stellten keine Korrelation zwischen dem Volumen der Schilddrüse und der Tg-Konzentration fest (Abb. 3), unabhängig vom Δ TSH.

Abb. 3: Abhängigkeit von Tg-Spiegel und Schilddrüsenvolumen bei Patienten mit Struma diffusa (● TSH stimulierbar, ○ TSH supprimiert; n=11) bzw. kaltem Knoten (▲ TSH stimulierbar, n=6)



3.2.1.3. Abhängigkeit von Tg-Spiegel und Schilddrüsenvolumen bei Patienten mit diffusen Strumen während TSH-suppressiver Therapie

Wir untersuchten, ob eine Beziehung zwischen dem Abfall der Tg-Konzentration unter TSH-suppressiver Therapie und dem Rückgang des Schilddrüsenvolumens besteht ($n = 10$).

Dabei fanden wir keine Korrelation zwischen den beiden Parametern. Bei 5 Patienten nahmen unter TSH-Suppression sowohl Tg-Spiegel als auch Schilddrüsenvolumen ab, während diese Werte bei 5 Fällen nicht korrelierten.

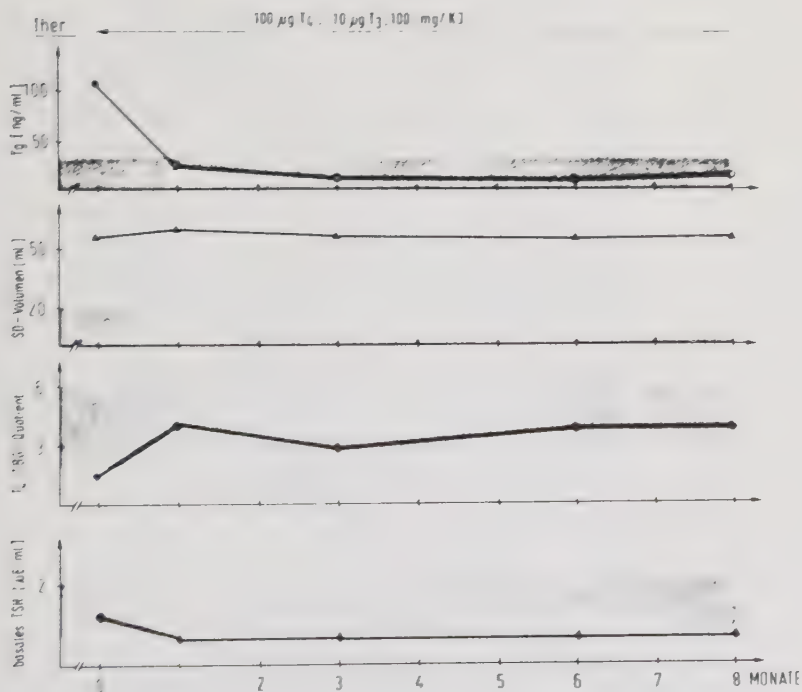
Ein Fallbeispiel aus dieser Gruppe zeigt Abb. 4: Bei der 17jährigen Patientin S.S. mit einer diffusen Struma von 55 ml Volumen wurde eine TSH-suppressive Therapie mit $100 \mu\text{g T}_4$ und $10 \mu\text{g T}_3$ begonnen. Bei normalen peripheren Schilddrüsenhormonwerten kam es zu einem deutlichen Abfall des Tg-Spiegels von 107 auf 23 ng/ml innerhalb eines Monats, der während der weiteren Behandlung über ein Jahr konstant blieb. Das Schilddrüsenvolumen hatte sich auch nach dieser Zeit nicht verringert.

Aufgrund der geringen Patientenzahl muß noch weiter abgeklärt werden, ob der Tg-Spiegel unter TSH-suppressiver Therapie eine prognostische Bedeutung für die Änderung des Schilddrüsenvolumens unter Schilddrüsenhormontherapie haben kann.

Abb. 4: Korrelation von Tg-Spiegel und Schilddrüsenvolumen bei einer Patientin mit diffuser Struma unter TSH-suppressiver Therapie. Die schraffierten Areale bedeuten jeweils den Normalbereich.

Pat. S.S., ♀, 17 Jahre, Struma diffusa

Legende: ● TSH stimulierbar
○ TSH supprimiert



3.2.1.4. Verlauf der Tg-Spiegel bei Patienten nach Punktion von Schilddrüsenzysten

Bei 3 Patienten mit Schilddrüsenzysten konnten die Tg-Spiegel vor und nach Punktion der Zysten bestimmt werden. Die Kontrolle der Tg-Spiegel erfolgte im Zeitraum von 3 Wochen bis 6 Monate nach Punktion. 2 Patienten waren unbehandelt, eine Patientin erhielt nach der Punktion 75 mg T_4 /die. TSH war in allen Fällen stimulierbar.

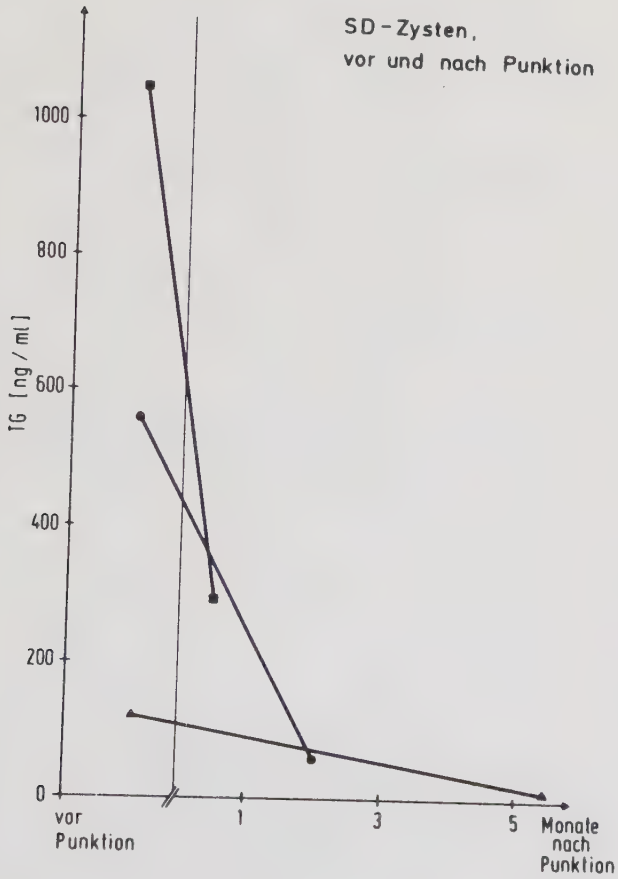
Nach vollständiger Aspiration der Zystenflüssigkeit unter sonographischer Kontrolle fielen die Tg-Werte innerhalb 2 bis 22 Wochen signifikant ab; Werte vor Punktion: range 119 - 1098 ng Tg/ml, Median 593 ng/ml; nach Punktion: range 12 - 298 ng/ml, Median 53 ng/ml (Abb. 5).

Bei dem einen Patienten, bei dem sich der Tg-Spiegel nach der Punktion nicht normalisiert hatte, wurde später eine multifokale Autonomie der Schilddrüse ohne Hyperthyreose diagnostiziert.

Bei 8 Patienten wurde das Zystenvolumen (gemessen an der Menge der Aspirationsflüssigkeit) mit der darin enthaltenen Tg-Konzentration verglichen; wir fanden dabei keine Korrelation.

Abb. 5: Tg-Spiegel bei Patienten mit Schilddrüsen-
zysten vor und nach Punktion (n = 3)

TSH in allen Fällen stimulierbar (●)



3.2.2. Tg-Spiegel bei Patienten mit autonomen Adenomen

Bei allen Patienten mit kompensiertem oder dekom-pensiertem autonomem Adenom fanden sich deutlich erhöhte Tg-Spiegel, ohne signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Kein einziger Wert lag im Normalbereich (Abb. 6 und Tab. 4).

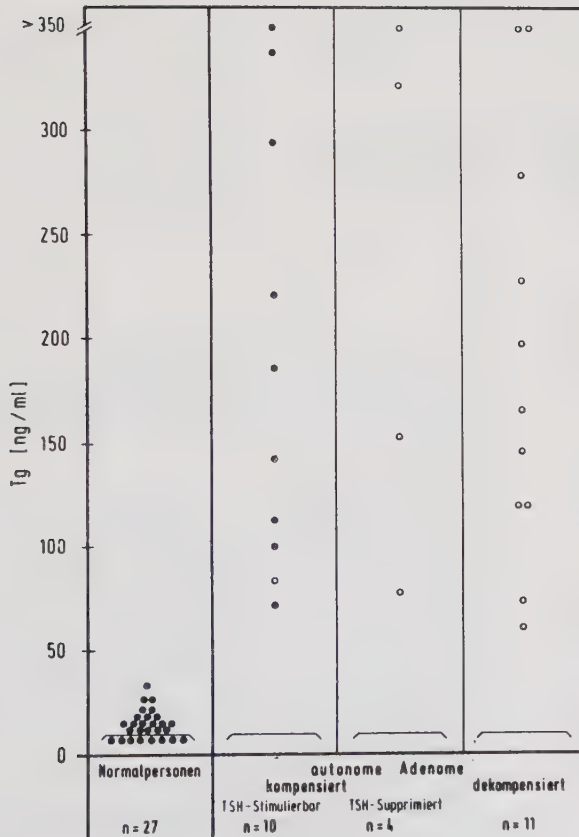
Bei den kompensierten autonomen Adenomen ($n=10$) waren die Werte signifikant erhöht, verglichen sowohl mit dem Kontrollkollektiv ($p \leq 0,001$) als auch mit diffusen Strumen ($p \leq 0,01$); dabei unterschied sich Δ TSH nicht signifikant von den Werten bei Struma diffusa.

Auch unter TSH-Suppression (T_3 -Gabe über 3 Tage) konnten die Tg-Spiegel nicht wesentlich erniedrigt werden; die Werte unterschieden sich nicht signifikant von denjenigen vor Therapiebeginn.

Auch bei den dekom-pensierten autonomen Adenomen fanden sich - verglichen mit dem Kontrollkollektiv - signifikant erhöhte Tg-Konzentrationen ($n = 11$, $p \leq 0,001$).

Abb. 6: Tg-Spiegel bei Patienten mit autonomen Adenomen der Schilddrüse

Legende: ● TSH stimulierbar
○ TSH supprimiert



Tab. 4: Tg-Spiegel bei Patienten mit autonomen Adenomen der Schilddrüse

	n	Median Tg (ng/ml)	range Tg (ng/ml)	TSH±SD (μ E/ml)
kompensierte autonome Adenome				
- TSH stimulierbar	10	165,5	73 - 424	6,1 ₊ 2,9
- TSH supprimiert	4	155,0	79 - 495	---
dekompensierte autonome Adenome				
- TSH supprimiert	19	123,5	38 - 2150	---

3.2.2.1. Tg-Spiegel bei dekompensierten autonomen Adenomen unter thyreostatischer Medikation

Bei 7 Patienten mit dekompensiertem autonomem Adenom und Hyperthyreose wurde der Tg-Spiegel unter thyreostatischer Medikation im Vergleich zum T_4 /TBG-Quotienten untersucht (Abb. 7).

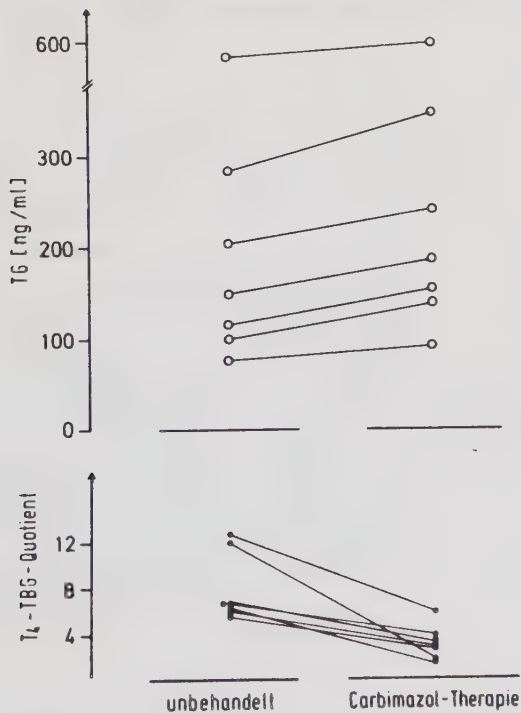
Alle Patienten wurden wegen ihrer Hyperthyreose mit Carbimazol in Tagesdosen zwischen 10 und 40 mg behandelt bei einer mittleren Behandlungsdauer von 5,6 Wochen. TSH war bei allen Patienten supprimiert.

Unter der Carbimazoltherapie normalisierte sich der T_4 /TBG-Quotient in allen Fällen; TSH blieb

supprimiert. Alle Tg-Werte stiegen signifikant an ($p \leq 0,01$); der Mittelwert stieg von 214 ± 176 ng/ml vor Therapiebeginn auf 248 ± 167 ng/ml unter thyreostatischer Therapie an.

Abb. 7: Tg-Spiegel und T_4 /TBG-Quotient bei 7 Patienten mit dekompenziertem autonomen Adenom unter thyreostatischer Therapie
TSH in allen Fällen supprimiert

Autonome Adenome vor und während antithyreoidaler Medikation



3.2.2.2. Tg-Spiegel bei Patienten mit autonomen Adenomen vor und nach Radiojodtherapie

Um den Einfluß einer Radiojodtherapie auf die Tg- bzw. Schilddrüsenhormonfreisetzung zu beobachten, wurden 12 Patienten mit autonomen Adenomen vor und nach Verabreichung von ^{131}I untersucht.

Dabei wurden die Parameter Tg, T_4 , T_3 , TBG und TSH von der 1. bis zur 14. Woche nach Gabe von ^{131}I in individueller Dosierung sequentiell überprüft. Eine zweite Gruppe von Patienten ($n=11$) wurde nach mehr als einem Jahr nach der Radiojodtherapie untersucht.

Kein Patient erhielt während des Beobachtungszeitraums schilddrüsenwirksame Medikamente (wie Schilddrüsenhormone oder Thyreostatika).

Es ergaben sich folgende Befunde (Tab. 5):

Vor der Therapie waren die Tg-Konzentrationen mit 224 ± 33 ng/ml ($\bar{x} \pm \text{SD}$) im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant erhöht. In der ersten Woche nach der Therapie stiegen die Werte nochmals deutlich auf 417 ± 68 ng/ml an ($p \leq 0,001$) und blieben in der zweiten Woche unverändert hoch (508 ± 86 ng/ml). In der 6. Woche waren die erhöhten Ausgangswerte annähernd wieder erreicht und blieben bei weiteren Kontrollen unverändert.

Im Gegensatz dazu fielen der T_3 - Spiegel und der T_4/TBG -Quotient von 168 ± 16 ng/100 ml auf 108 ± 12 ng/100 ml bzw. von $4,2 \pm 0,4$ auf $2,9 \pm 0,3$ kontinuierlich ab.

Mindestens bis zur 4. Woche waren im Serum radioaktives Tg und Jodothyronine nachweisbar, als Hinweis dafür, daß zumindest bis zu diesem Zeitpunkt neu jodiertes Tg aus der Schilddrüse freigesetzt wurde.

In der Gruppe von 11 Patienten, die nach mehr als 1 Jahr nach der Radiojodtherapie untersucht wurde, waren die Tg-Spiegel mit 134 ± 29 ng/ml weiterhin signifikant erhöht im Vergleich zu Schilddrüsengesunden ($p \leq 0,001$). Die Werte für die peripheren Hormone lagen dabei im Normbereich.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums veränderten sich die Werte der TgAk und MAK nicht signifikant.

Tab. 5: Tg- und T_3 -Spiegel sowie T_4 /TBG-Quotient bei Patienten mit autonomem Adenom vor und während Radiojodtherapie

	Tg (ng/ml) ($\bar{x} \pm SD$)	T_3 (ng%) ($\bar{x} \pm SD$)	T_4 /TBG ($\bar{x} \pm SD$)
Woche 0	224 ± 33	165 ± 17	$4,1 \pm 0,4$
1	417 ± 68	145	$4,2 \pm 0,4$
2	508 ± 86	135	4,7
6	195 ± 38	117	3,4
14	228 ± 72	108 ± 12	2,9

3.2.3. Tg-Spiegel bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose

3.2.3.1. Spezielle Problematik und Gruppeneinteilung

Von 148 untersuchten Patienten war in insgesamt 84% der Fälle die Wiederfindung des internen Tg-Standards falsch, so daß nur bei den verbleibenden 16% des Serum-Tg bestimmt werden konnte.

Um vergleichbare Kollektive zu finden, teilten wir die Patienten mit Morbus Basedow in zwei Untergruppen; Kriterium hierfür war die "Aktivität" der Erkrankung, die bestimmt wurde nach anamnestischen Angaben, klinischen Untersuchungsergebnissen und den üblichen Laborparametern der Schilddrüsenfunktion.

Die Definitionen dieser Gruppen lauten:

- a. "aktiv": - Hyperthyreose unbehandelt
 - Hyperthyreose unter Thyreostatika
 - Euthyreose unter Thyreostatika
- b. "inaktiv": - Euthyreose unbehandelt
 - Euthyreose unter Schilddrüsenhormonsubstitution
 - Euthyreose nach Strumaresektion bzw. Radiojodtherapie

3.2.3.2. Tg-Spiegel bei aktivem und inaktivem M. Basedow

Wir untersuchten insgesamt 56 M. Basedow - Patienten mit meßbaren Tg-Spiegeln (Abb.9).

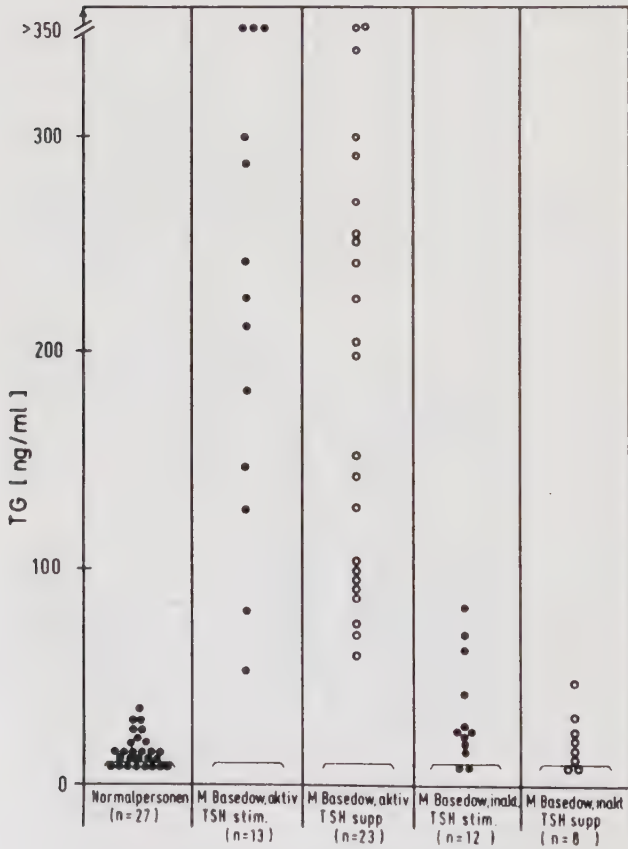
Die Tg-Werte der Gruppen mit aktivem M. Basedow ($n = 36$) waren signifikant erhöht ($p \leq 0,01$) im Vergleich zum Kontrollkollektiv sowie zu den Gruppen mit inaktiver Erkrankung.

Alle Werte bei aktivem M. Basedow lagen über dem Normalbereich ($\approx 100\%$). Dabei ergab sich keine eindeutige Abhängigkeit von TSH; die Tg-Spiegel der Gruppen mit stimulierbarem TSH unterschieden sich nicht signifikant von den Vergleichsgruppen mit persistierend supprimiertem TSH.

Beim inaktiven M. Basedow lagen die Tg-Spiegel nur in 25% (TSH stimulierbar) bzw. 17% (TSH supprimiert) über dem Normalbereich. Dabei fand sich keine signifikante Differenz der Tg-Werte zwischen den Gruppen mit stimulierbarem bzw. supprimiertem TSH.

Es ergibt sich damit eine gute Korrelation der Höhe der Tg-Spiegel zu der Aktivität der Erkrankung, bestimmt nach den obengenannten Kriterien. Bei aktivem M. Basedow ergeben sich weitaus höhere Tg-Konzentrationen als im inaktiven Stadium der Erkrankung.

Abb. 9: Tg-Spiegel bei M. Basedow-Patienten mit aktiv und inaktiver Erkrankung
(● TSH stimulierbar, ○ TSH supprimiert)



3.2.3.3. Tg-Spiegel bei einer Patientin mit M. Basedow
im Verlauf (Fallbeispiel)

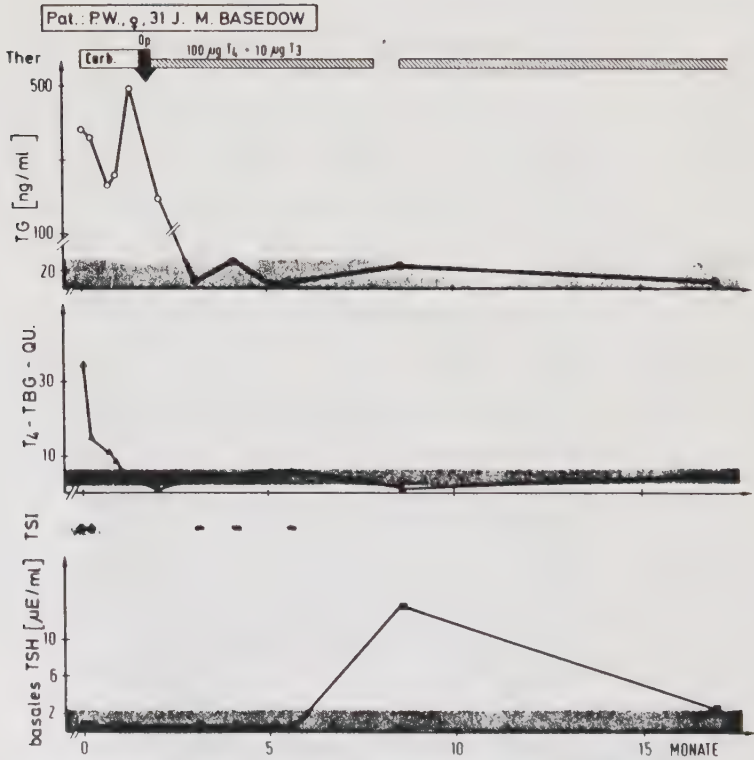
Bei der 31jährigen Patientin P.W. wurden in der Verlaufsbeobachtung mehrfach die Tg-Spiegel in Beziehung gebracht zu den klinischen Funktionsparametern sowie zur TSI - Bestimmung, um einen Zusammenhang der Tg-Werte mit der Aktivität der Erkrankung zu erkennen (Abb. 10).

Die Patientin wurde wegen einer Hyperthyreose mit 40 mg Carbimazol/die thyreostatisch behandelt. Darunter normalisierte sich der T_4 /TBG-Quotient, während sich der Tg-Spiegel innerhalb von 5 Wochen signifikant erhöhte. Die TSI-Bestimmung war zu diesem Zeitpunkt stark positiv.

Nach der Strumaresektion fiel im Verlauf von 4 Wochen der Tg-Spiegel in den Normbereich ab; gleichzeitig wurde die TSI-Bestimmung negativ. Nach den vorher beschriebenen Kriterien war die Krankheit als "inaktiv" einzustufen. Die postoperative Hypothyreose (mit erhöhtem basalen TSH und konsekutiv erhöhten Tg) wurde durch Schilddrüsenhormonsubstitution in üblicher Dosierung beseitigt.

Unter dieser Medikation blieben bei mehrfachen Kontrollen über ein Jahr die Tg-Spiegel wie auch der T_4 /TBG-Quotient im Normbereich.

Abb. 10: Tg-Spiegel bei einer Patientin mit
M. Basedow im Verlauf
(● TSH stimulierbar, ○ TSH supprimiert)
Patientin P.W., ♀, 31 Jahre



3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

- Wie auch Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen ergaben (38), fanden sich bei Longitudinalstudien mit zufällig verteilten Blutentnahmen keine Fluktuation der Tg-Spiegel. Daher sind Verlaufsbeobachtungen und Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen gerechtfertigt.
- Die Tg-Spiegel beim schilddrüsengesunden Vergleichskollektiv lag zwischen <10 und 34 ng/ml; das stimmt mit früher veröffentlichten Werten anderer Arbeitsgruppen überein (36, 54, 113).
- Deutlich erhöhte Tg-Werte fanden wir bei Patienten mit Struma diffusa ($n = 106$), wie auch von anderen Untersuchern berichtet (44,75,77,79). Bisher nicht beschrieben und besonders hervorzuheben ist der Befund, daß nur bei 29 von 38 Fällen ($\approx 75\%$) der Tg-Spiegel unter TSH-suppressiver Therapie absank, bei 25% jedoch erhöht blieb.
- Im Vergleich zu den diffusen Strumen nochmals signifikant erhöhte Werte lagen bei den blanden nodösen Strumen (Zysten: $n = 26$, kalte Knoten: $n = 44$) vor, obwohl sich die Werte für TSH, Δ TSH sowie die Schilddrüsenhormone nicht signifikant von denen des Vergleichskollektivs unterschieden.
Unter TSH-suppressiver Therapie erfolgte kein signifikanter Abfall der Tg-Spiegel.

- Bei autonomen Adenomen war der erhöhte Tg-Spiegel unabhängig von der Höhe der Schilddrüsenhormonspiegel: unter TSH-suppressiver Therapie mit Thyreostatika normalisierten sich zwar die Schilddrüsenhormonwerte bei hyperthyreoten Patienten, nicht aber die Tg-Werte. Ebenfalls zeigten sich unter thyreostatischer Therapie wie auch nach Radiojodtherapie persistierend erhöhte Tg-Spiegel bei normalen Schilddrüsenhormonwerten.
- Beim M. Basedow waren die Tg-Spiegel in Korrelation zur Aktivität der Erkrankung: bei aktivem M. Basedow fanden wir deutlich erhöhte Tg-Spiegel, die Werte bei inaktivem M. Basedow lagen deutlich niedriger als im aktiven Stadium der Erkrankung.

4. Diskussion

4.1. Autoantikörper

Die Bestimmung der Autoantikörper (TgAk, MAk) sowie die Wiederfindung des internen Tg-Standards wurden bei jedem Patientenserum durchgeführt, um Interferenzen mit dem Tg-Radioimmunoassay auszuschalten, wie sie beim Vorhandensein endogener Antikörper auftreten (41, 96). Durch dieses Vorgehen standen uns nur 73% aller Patientenseren bei nicht-immunogenen bzw. 16% bei immunogenen Schilddrüsenerkrankungen zur Interpretation zur Verfügung.

Die Inzidenz der falschen Wiederfindung des Tg-Standards war höher als diejenige meßbarer TgAk. Dies kann zum einen durch die noch nicht hinreichende Sensitivität der derzeit angewendeten Bestimmungsmethode für die TgAk (Enzymimmunoassay) erklärt werden; zum anderen ist eine Heterogenität von Serum-Tg mit unterschiedlicher Affinität zu den im Radioimmunoassay verwendeten Tg-Antikörpern denkbar. Dies trifft möglicherweise vor allem für Patienten mit Schilddrüsensystemen zu, bei denen eine veränderte Tg-Heterogenität im Serum nachgewiesen werden konnte (3). Die Ergebnisse unterstreichen die Forderung nach einem noch empfindlicheren Testverfahren für die Antikörperbestimmung.

Es ist noch ungeklärt, wie es zur Bildung von endogenen TgAk kommt. Als körpereigenes, im Blut zirkulierendes Molekül kann Tg nicht primär immunogen wirken (Immuntoleranz des Organismus); dafür sprechen auch die Ergebnisse bei den Patienten mit Schilddrüsenzysten: Obwohl hier die höchsten Tg-Spiegel gemessen wurden fanden sich keine Thyreoglobulin-Antikörper.

Verschiedene Mechanismen, die zu einer Auto-Antikörperbildung führen können, werden diskutiert (100):

- a. Verlust der Immuntoleranz
z.B. genetisch bedingte Störung der Immunüberwachung durch spezifische Defekte der T-Suppressorzellen (93)
- b. Stimulation der B-Lymphozyten zur Auto-Antikörperbildung
z.B. durch Mikroorganismen oder durch Reaktivierung von "forbidden clones"
- c. Umgehung der Immuntoleranz
z.B. durch eine Strukturänderung des Epitops

Möglicherweise wird eine Strukturänderung des Tg-Moleküls durch eine Radiojodtherapie verursacht. Dies wäre eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von TgAk nach Radiojodtherapie bei primär nicht immunogenen Schilddrüsenerkrankungen. Vorstellbar ist eine Reaktion des veränderten Tg-Moleküls mit T-Lymphozyten, die über "helper cells" die B-Lymphozyten zur Antikörperbildung gegen dieses "fremde" Antigen stimulieren (122).

Eine mögliche pathophysiologische Bedeutung dieser Autoantikörper ist noch nicht bekannt. Es ist allerdings denkbar, daß bei Patienten, die diese endogenen Antikörper aufweisen, auch andere Antikörper stimulierender oder zytotoxischer Art gebildet werden, die zu einer pathologischen Veränderung der Schilddrüsenfunktion führen (50, 93); deren Nachweis ist bisher jedoch nicht möglich. Eine engere Überwachung dieser Patienten ist daher zu diskutieren.

4.2. Tg-Spiegel

Mit unserer Arbeit verfolgten wir zwei Ziele: Zum einen wollten wir zur Klärung der Frage beitragen, ob die Tg-Bestimmung im Serum ein Parameter in der Diagnostik und Verlaufsprognose nicht-maligner Schilddrüsenerkrankungen sein kann, sowohl bei immunogenen als auch bei nicht-immunogenen Störungen; zum anderen versuchten wir, weitere Erkenntnisse bezüglich der Tg-Freisetzung in die Blutbahn zu gewinnen.

4.2.1. Klinische Bedeutung der Tg-Spiegel bei nicht-immunogenen Schilddrüsenerkrankungen

Unsere Ergebnisse lassen folgende Aussagen zu:

- a. Die Höhe der Tg-Spiegel im Serum läßt keine differentialdiagnostischen Schlüsse zu.
Wir fanden keinen signifikanten Unterschied

der Tg-Werte bei Patienten mit kalten Knoten, oder autonomen Adenomen, vor und während der Therapie.

- b. Weder bei diffusen noch bei nodösen Strumen findet sich eine strenge Korrelation von Tg zu Δ TSH.
- c. Die Tg-Bestimmung läßt keine prognostische Aussage über den Therapieerfolg mit TSH-suppressiver Medikation bei blanden Strumen zu: Wir fanden keine Korrelation zwischen dem Verhalten der Tg-Spiegel unter TSH-Suppression und dem Schilddrüsenvolumen.
- d. Die Tg-Freisetzung bei kalten Knoten und autonomen Adenomen erfolgt autonom, d.h. unabhängig vom Stimulationszustand der Schilddrüse durch TSH: Die Tg-Spiegel sanken unter TSH-suppressiver Therapie nicht signifikant ab.
- e. Bei 25% der diffusen Strumen blieb Tg unter TSH-suppressiver Therapie persistierend erhöht. Wir schließen daraus in Analogie zu den Ergebnissen bei kalten Knoten und autonomen Adenomen, daß bei diesen palpatorisch und szintigraphisch "diffusen", vermeintlich blanden Strumen autonom funktionierendes Schilddrüsengewebe vorhanden ist, das mit den bisherigen in-vivo-Methoden nicht nachweisbar ist.
Diese Hypothese ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen neuerer Untersuchungen von Studer und Mitarbeitern (69, 106, 107, 108), die mit autoradiographischen und histologischen Methoden (85)

disseminierte autonome Follikel und Mikroadenome in länger bestehenden Strumen nachweisen konnten.

Merkmal der Autonomie dieser Follikel ist die aufgehobene Koordination zwischen den einzelnen Follikelfunktionen: Zellreplikation, Jodaufnahme, Tg-Synthese und Endozytose. Jede dieser vier Funktionen kann autonom werden.

Somit könnte die Tg-Bestimmung im Serum bei Patienten mit diffuser Struma unter TSH-suppressiver Therapie zum Nachweis funktioneller Heterogenität des Schilddrüsengewebes dienen, wie es für autonome Adenome und kalte Knoten bereits gezeigt werden konnte (43). Hieraus leiten wir die Indikation zu einer engmaschigen Verlaufskontrolle derjenigen Patienten mit diffuser Struma ab, die unter TSH-suppressiver Therapie persistierend erhöhte Tg-Spiegel aufweisen, um mit zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen eine Autonomie erkennen zu können.

4.2.2. Klinische Bedeutung der Tg-Spiegel bei immunogenen Schilddrüsenerkrankungen (M. Basedow)

Wegen positiven Antikörpernachweises bzw. falscher Wiederfindung konnten nur 16% der Patienten mit immunogenen Schilddrüsenerkrankungen zur Untersuchung herangezogen werden.

Unsere Daten bei diesen Patienten zeigen, daß der Tg-Spiegel ein guter Parameter für die Aktivität der Erkrankung und für die Verlaufskontrolle sein kann:

- Bei aktivem M. Basedow fanden wir deutlich erhöhte Tg-Spiegel. Damit sind wir zum Teil in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern, die ebenfalls erhöhte Tg-Konzentrationen bei M. Basedow-Patienten beobachteten (18, 59, 74, 115).

Wir fanden dagegen bei inaktivem M. Basedow signifikant niedrigere Werte für Tg als im aktiven Stadium. Es besteht also eine gute Korrelation zwischen der Höhe des Tg-Spiegels und der Aktivität der Erkrankung.

- Posttherapeutisch persistierend oder rezivierend erhöhte Tg-Spiegel (nach Thyreostatika, Operation oder Radiojod) scheinen ein Indikator für ein bevorstehendes Rezidiv des M. Basedow zu sein, auch wenn die Schilddrüsenhormonwerte im Normalbereich liegen, ähnlich dem Verhalten schilddrüsenstimulierender Immunglobuline (93).

Wir halten deshalb die Serum-Tg-Bestimmung (vergleichbar dem TSI-Nachweis) für einen geeigneten Parameter zur Einschätzung der Aktivität und zur Verlaufskontrolle bei M. Basedow-Patienten.

4.2.3. Tg-Freisetzung

- a. Es besteht keine Korrelation der Tg-Freisetzung zu Δ TSH, aber eine TSH-abhängige Freisetzung (Tg-Abfall bei 75% der behandelten Strumen).
- b. Die fehlende Tg-Supprimierbarkeit unter TSH-suppressiver Therapie bei kalten Knoten, autonomen Adenomen sowie bei 25% der diffusen Strumen zeigt, daß die vermehrte Tg-Freisetzung in diesen Fällen unabhängig vom Stimulationszustand der Schilddrüse durch TSH erfolgt (60).

- c. Persistierend erhöhte Tg-Spiegel bei normalen Schilddrüsenhormonwerten, wie sie bei autonomen Adenomen unter Carbimazol wie auch nach Radiojodtherapie auftraten, deuten darauf hin, daß (zumindest unter pathologischen Bedingungen) die Tg- und Schilddrüsenhormonfreisetzung zwei voneinander unabhängige Partialfunktionen der Schilddrüse sind (43).
- d. Der Anstieg der Tg-Werte bei autonomen Adenomen unter thyreostatischer Therapie ist ein möglicher Hinweis darauf, daß die Inhibierung der Jodorganifizierung zu einer vermehrten Tg-Freisetzung führt.

Nach wie vor ungeklärt bleibt jedoch die Frage nach dem Freisetzungsmechanismus von Tg in die Blutbahn (aktiv oder passiv):

- Hinweise für einen TSH- bzw. TSI-abhängigen Mechanismus ergeben sich bei 75% der diffusen Strumen sowie beim M. Basedow; beiden gemeinsam ist der stimulatorische Effekt von TSH/TSI auf Synthese und Metabolismus von Tg. Das ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen van Herle's und Mitarbeitern (52).
- Für einen passiven Efflux sprechen die Ergebnisse bei Schilddrüsenzysten vor und nach Punktion. Es scheint denkbar, daß Tg über eine traumatische (z.B. Feinnadelpunktion) oder mechanische (z.B. Überdehnung) Schädigung der Zellmembran aus dem Follikel austritt. Auch die Ergebnisse bei autonomen Adenomen innerhalb von 6 Wochen nach Radiojodtherapie sind mit dieser Hypothese vereinbar:

Die kontinuierliche Freisetzung von Tg über mindestens vier Wochen bestätigt, daß die Thyreozyten nicht akut letal geschädigt werden (120). Der Anstieg der Tg-Konzentration auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes könnte durch den protrahierten Untergang einzelner Follikel und den passiven Efflux von Tg erklärt werden (82). Damit würde auch das Absinken der Schilddrüsenhormonwerte im Gegensatz zu Tg übereinstimmen, da durch den passiven Efflux eine Umgehung der Lysosomen und damit keine Abspaltung der Hormone stattfindet. Diesen Vorstellungen entsprechen die Untersuchungsergebnisse von Lever (63), der nach perkutaner Feinnadelbiopsie einen Anstieg der Tg-Spiegel fand.

- Nicht eindeutig einzuordnen sind die Ergebnisse bei den kalten Knoten, autonomen Adenomen und 25% der diffusen Strumen. Hier erfolgt, wie wir oben zeigten, eine autonome Tg-Freisetzung, wobei der Mechanismus offen bleiben muß. Vorstellbar wäre eine aktive Sekretion von verändertem, "schlechtem" Tg, sei es aufgrund einer thyreostatischen Behandlung (Störung der Jodorganifizierung), sei es aufgrund der autonomen Tg-Freisetzung selbst.

Möglicherweise entspricht eine aktive, TSH-abhängige Freisetzung dem physiologischen Mechanismus, während unter pathologischen Bedingungen verschiedene Freisetzungsmechanismen möglich erscheinen:

- TSI-abhängig beim M. Basedow
- passiver Efflux bei Zellwandschädigung
- autonom (TSH- und TSI-unabhängig) bei kalten Knoten und autonomen Adenomen.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, die Bedeutung der Bestimmung des Serum-Thyreoglobulinspiegels für Diagnostik und Verlaufsprognosen bei nicht-malignen Schilddrüsenerkrankungen zu untersuchen. Außerdem war die Frage nach dem Freisetzungsmechanismus von Thyreoglobulin Gegenstand unserer Untersuchungen.

5.1. Tg-Spiegel

Die Tg-Spiegel bei schilddrüsengesunden Kontrollpersonen lagen zwischen 2 und 34 ng/ml bei definitionsgemäß stimulierbarem TSH. Demgegenüber waren die Tg-Werte bei Patienten mit diffusen Strumen und stimulierbarem TSH signifikant erhöht, unter TSH-suppressiver Medikation lagen jedoch nur 75% der Werte im Normbereich, während bei 25% der Fälle der Tg-Spiegel persistierend erhöht war.

Bei Patienten mit kalten Knoten oder Zysten ergaben sich unter stimulierbarem TSH im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant erhöhte Tg-Spiegel, die auch in der Gruppe mit supprimiertem TSH nur geringfügig niedriger lagen. Dabei ließen sich keine signifikanten Unterschiede in Schilddrüsenhormonspiegeln, basalem TSH oder Δ TSH zum Kontrollkollektiv feststellen. Desgleichen fanden wir bei Patienten mit autonomen Adenomen eine signifikante Erhöhung der Tg-Werte, die sich als unabhängig vom Funktionszustand der Schilddrüse sowie von der TSH-Stimulation erwies.

Diese Ergebnisse lassen schließen, daß die vermehrte Tg-Freisetzung bei kalten Knoten und autonomen Adenomen autonom erfolgt, d.h. unabhängig von der TSH-Stimulation der Drüse sowie von der Schilddrüsenhormonfreisetzung.

In Analogie dazu folgern wir, daß bei denjenigen Patienten mit diffuser Struma, deren Tg-Spiegel unter TSH-suppressiver Therapie persistierend erhöht bleibt, autonom funktionierendes Schilddrüsengewebe vorhanden ist, das mit den bisher verwendeten in-vivo-Methoden nicht entdeckt werden kann.

Bei Patienten mit M. Basedow zeigte sich eine gute Korrelation der Tg-Spiegel mit der Aktivität der Erkrankung, bestimmt nach klinischen und laborchemischen Daten: Bei "aktivem" M. Basedow ergaben sich gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöhte Tg-Spiegel, während bei "inaktiver" Erkrankung diese Werte nur geringfügig außerhalb des Normbereichs lagen oder normale Werte erreichten.

So könnte die Bestimmung des Serum-Tg-Spiegels zur Einschätzung der Krankheitsaktivität sowie zur Verlaufsprognose beitragen.

5.2. Tg-Freisetzung

Es ist bekannt, daß die Tg-Freisetzung unter physiologischen Verhältnissen TSH-abhängig erfolgt, wenn auch ohne strenge Korrelation zu Δ TSH.

Unsere Ergebnisse machen jedoch deutlich, daß bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen die Tg-Freisetzung unabhängig vom Stimulationszustand der Schilddrüse durch TSH stattfindet. Das ist der Fall

bei Patienten mit kalten Knoten, autonomen Adenomen sowie bei einem Teil der Fälle mit diffuser Struma (siehe 5.1.).

Tg- und Schilddrüsenhormonfreisetzung sind (zumindest unter pathologischen Bedingungen) zwei voneinander unabhängige Partialfunktionen der Schilddrüse, wie sich aus den Ergebnissen bei autonomen Adenomen unter thyreostatischer Therapie schließen läßt (persistierend erhöhte Tg-Werte bei Normalisierung der Schilddrüsenhormone).

Der Freisetzungsmechanismus selbst ist jedoch noch nicht geklärt. Aus unseren Untersuchungen ergeben sich sowohl Hinweise für einen aktiven, TSH- bzw. TSI-abhängigen Mechanismus (M.Basedow-Patienten, ein Teil der Fälle mit Struma diffusa) wie auch für einen passiven Efflux von Tg nach einer Zellmembranschädigung.

Nicht eindeutig zuzuordnen sind jedoch die Ergebnisse bei kalten Knoten, autonomen Adenomen und 25% der diffusen Strumen. Hier erfolgt die Freisetzung autonom, d.h. TSH-unabhängig. Auch scheint die Tg-Freisetzung unabhängig von der Jodierung von Tg zu sein, da sowohl kalte als auch heiße Knoten Tg freisetzen.

Möglicherweise entspricht eine aktive, TSH-abhängige Tg-Freisetzung dem physiologischen Mechanismus, während unter pathologischen Bedingungen mehrere Freisetzungsmechanismen möglich erscheinen (TSI-abhängig bei M.Basedow, passiver Efflux bei Zellwandschädigung, autonom bei kalten Knoten und autonomen Adenomen).

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, D.D., T.H. KENNEDY:
Evidence to suggest that LATS protector stimulates the human thyroid gland.
J. Clin. Endocrin. Metab. 33: 47-51 (1971)
2. ANDREOLI, M., L. SENA, H. EDELHOCH, G. SALVATORE:
The noncovalent structure of human thyroglobulin.
Arch. Biochem. Biophys. 134: 242-248 (1969)
3. ARDIET, S., H. BORNET, H. FAVRET, B. CLAUSTRAT, J.-O. PEYRIN, M. MAYER, B. LAHNACHE:
A radioimmunoassay for serum thyroglobulin: Results in normal subjects and in thyroid disease.
In: *Radioimmunology*; ed.: BIZOULON, C.A., Elsevier, North Holland; Biomedical Press (1979)
4. ARIMA, T., M.J. SPIRO, R.G. SPIRO:
Studies on the carbohydrate units of thyroglobulin. Evaluation of their microheterogeneity in the human and calf proteins.
J. Biol. Chem. 247: 1825-1835 (1972)
5. ARIMA, T., R.G. SPIRO:
Studies of the carbohydrate units of thyroglobulin. Structure of the mannose-N-acetylglucosamine unit (unit A) of the human and calf proteins.
J. Biol. Chem. 247: 1836-1848 (1972)
6. BAYER, M., D. KRISS:
A solid phase, sandwich-type radioimmunoassay for antithyroglobulin: Elimination of false positive results and semiquantitative measurement of antithyroglobulin in the presence of elevated thyroglobulin.
J. Clin. End. Met. 49: 565 (1979)
7. BECH, K., U. FELDT-RASMUSSEN, S.U. MADSEN:
Influence of thyroglobulin on basal and stimulated human thyroid adenylate cyclase activity.
J. Clin. End. Met. 53: 264 (1981)
8. BECHTNER, G., R. GÄRTNER, K. HORN, R.C. PICKARDT:
Microheterogeneity of thyroglobulin reflects different stages of iodination and content of N-acetyl-neuraminic acid in different thyroid diseases.
Acta End. Suppl. 253: 122 (1983)

9. BERG, G.:
The structure of human thyroglobulin.
J. Ultrastruct. Res. 53: 113-118 (1978)
10. BERG, G.:
The structure of the thyroid molecule: an electron microscopic study of the specific proteins of the thyroid gland (Thesis).
Göteborg, Sweden, University of Göteborg (1975)
11. BERNUTZ, C., R. GÄRTNER, M. KEWENIG, K. HORN:
A sandwich enzyme immunoassay (EIA) for the determination of thyroglobulin antibodies (TgAb) in human serum.
Acta End. Suppl. 245: 71-72 (1982)
12. BJÖRKMAN, U., R. EKHOLM, L.E. ERICSON:
Effects of thyrotropin on thyroglobulin exocytosis and iodination in the rat thyroid gland.
Endocrinology 102: 460-470 (1978)
13. BLACK, E.G., T.M.D. GIMLETTE, M.N. MAISEY, A. CASSONI, C.L. HARMER, G.D. OATES:
Serum thyroglobulin in thyroid cancer. Lancet 1981 / II:443
14. BOCCI, V.:
The role of sialic acids in determining the lifespan of circulating cells and glycoproteins.
Experientia 32: 135 (1978)
15. BODLAENDER, P., J.R. ARJONILLA, R. SWEAT:
A practical radioimmunoassay of thyroglobulin.
Clin. Chem. 24: 267-271 (1978)
16. BOTSCH, H., E. SCHULZ, B. LOCHNER:
Serum-Thyreoglobulinbestimmung zur Verlaufskontrolle bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten.
Dtsch. Med. Wschr. 104: 1072 (1979)
17. BRIDGEMAN, M.C., R.A. COOPER, T.S. REEVE, I.N. STIEL:
Evaluation of serum thyroglobulin levels in the follow-up of thyroid cancer following ablative therapy.
Vortrag anlässlich des VIII. International Thyroid Congress, Sydney, II/1980
18. BROWN, J., D.H. SOLOMON, G.N. BEALL:
Autoimmune thyroid disease - Grave's and Hashimoto's.
Ann. Intern. Med. 88: 379 - 391 (1978)
19. CHABAUD, O., S. BOUDILLOUX, C. RONIN, M. FERRAUD:
Localization in a Golgi-rich thyroid fraction of sialyl-, galactosyl- and N-acetylglucosaminyl - transferases.
Biochimie 56:119-130 (1974)

20. CLARK, O.H., P.L. GEREND, M.D. OKERLUND, R.A. NISSENSON:
Thyroglobulin does not bind to high affinity TSH receptors or stimulate adenylate cyclase in normal and neoplastic thyroid.
63. Ann. Meeting Endocrin. Soc. Cincinnati 1981
21. CONSIGLIO, E., G. FENZI, L.D. KOHN, F. MONACO, G. SALVATORE, S. SHIFRIN, R. TOCCAFONDI:
The role of the membrane in thyroid biosynthesis and degradation: Implications to thyroid disease states.
Intern. Colloquium on thyroid neoplasia, Rome 1981
22. CONSIGLIO, E., G. SALVATORE, J.E. RALL, L.D. KROHN:
Thyroglobulin interaction with thyroid plasma membranes: The existence of specific receptors and their potential role.
J. Biol. Chem. 254: 5065-5076 (1979)
23. DUMONT, J.E.:
The action of thyrotropin in thyroid metabolism-
Vitam. Horm. 29: 287 - 412 (1971)
24. DUMONT, J.E., J.M. BOEYNAEMS, C. DECOSTER:
Biochemical mechanisms in the control of thyroid function and growth.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 9: 723-734 (1978)
25. DUMONT, J.E., J. vanSANDE, F. LAMY:
The regulation of thyroid cell metabolism.
In: Eukaryotic Cell Function and Growth
eds.: DUMONT, J.E., B.L. BROWN, K.J. MARSHALL, New York, Plenum Publishing Corporation, 1976, pp. 685-710
26. DUMONT, J.E., C. WILLEMS, J. vanSANDE, P. NEVE:
Regulation of the release of thyroid hormones: Role of cyclic AMP.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 185: 291-316 (1971)
27. DUNN, J.T., S.C. RAY:
Changes in the structure of thyroglobulin following the administration of thyroid-stimulating hormone.
J. Bio. Chem. 250: 5801-5807 (1975)
28. EBER, M., J. ABECASSIS, J.C. GROB, G. OTT, G. METHLIN:
Immunoradiometric assay for human thyroglobulin and variations in thyroid pathology.
Clin. Chim. Acta 105: 51-58 (1980)
29. EDELHOCH, H.:
The structure of thyroglobulin and its role in iodination.
Rec. Progr. Horm. Res. 21: 1 - 31 (1965)
30. EDELHOCH, H., M.S. CARLOMAGNO, G. SALVATORE:
Iodine and the structure of thyroglobulin.
Arch. Biochem. Biophys. 134: 264-265 (1969)

31. EDELHOCH, H., J. ROBBINS:
Thyroglobulin: Chemistry and biosynthesis.
In: The Thyroid, 4th edition, eds.: WERNER, S.C., INGBAR, S.H.,
Harper and Row, Hagerstown, New York, 1978; pp. 62-76
32. EKHOLM, R.:
Iodination of thyroglobulin: An intracellular or extracellular
process?
Vol. C. Endocr. 24:141-163 (1981)
33. EKHOLM; R., U. BJÖRKMAN:
Thyroid structure and synthesis of thyroglobulin.
Ann. Chim.Res. 4:62-69 (1972)
34. EKHOLM, R., G. ENGSTRÖM, L.E. ERICSON:
Exocytosis of protein into the thyroid follicle lumen - an ear-
ly effect of TSH.
Endocrinology 97: 337-346 (1975)
35. ERHARDT, F., I. MARSCHNER, C.R. PICKARDT, P.I. SCRIBA:
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen
Thyreotropin-Bestimmung.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 11:381 (1973)
36. FELDT-RASMUSSEN, U., K. BECH, J. DATE:
Serum thyroglobulin in patients with toxic and non-toxic goi-
ter compared to sex- and age-matched control subjects.
Acta Endocrin. 91: 264-270 (1979)
37. FELDT-RASMUSSEN, U., K. BECH, H. NIELSEN:
Circulating thyroglobulin, anti-thyroglobulin and immune com-
plexes in patients with thyroid disease.
Ann. Endocrin. 38: 51A, Paris 1977
38. FELDT-RASMUSSEN, U., P. HYLTOFT PETERSEN, O. BLAABERG, M. HØRDER:
Long-term variability in serum thyroglobulin and thyroid rela-
ted hormones in healthy subjects.
Acta Endocrin. 95: 328-334 (1980)
39. FIELD, J.B.:
Thyroid stimulating hormone and cyclic adenosine 3',5'-mono-
phosphate in the regulation of thyroid gland function.
Metabolism 24: 381-393 (1975)
40. GÄRTNER, R., A. HAINZINGER, K. HORN, R.C. PICKARDT:
Evidence for autonomous thyroglobulin release from euthyroid
and hyperthyroid nodular goiter - Thyroglobulin, a possible
helpful parameter in diagnosis of non-malignant thyroid dis-
orders.
Klin. Wschr. 61: 737-741 (1983)
41. GÄRTNER, R., K. HORN, R.C. PICKARDT:
Improvement of the diagnostic validity of the thyroglobulin
radioimmunoassay.
Acta Endocrinol. Suppl. 234:30 (1980)

42. GÄRTNER, R., M. KEWENIG, K. HORN, P.C. SCRIBA:
A new principle of thyroxine (T_4) and triiodothyronine (T_3)
radioimmunoassay in unextracted serum using antisera with
binding optima at extreme pH ranges.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18: 571-577 (1980)
43. GÄRTNER; R., T. KUBICZEK, K. HORN, C.R. PICKARDT:
"Autonomous" thyroglobulin release in patients with "cold"
nodules in endemic goiter and with autonomous adenoma.
Acta Endocrin. Suppl. 246:75-76 (1982)
44. LO GERFO, P., T. COLACCHIO, D. COLACCHIO, C. FEIND:
Thyroglobulin in benign and malignant thyroid disease.
JAMA 241: 923 (1979)
45. LO GERFO, P., V. VALSI, D. COLACCHIO, C. FEIND:
Thyroglobulin production by thyroid cancers.
J. Surgical research 24:1 (1978)
46. DE GROOT, L.J.; H. NIEPOMNISZEZE:
Biosynthesis of thyroid hormone: Basic and clinical aspects.
Metabolism 26:665-718 (1977)
47. HABERMANN, J., H.G. HEINZE, K. HORN, R. KANTLEHNER, I. MARSCH-
NER, J. NEUMANN, P.C. SCRIBA:
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland.
Dtsch. Med. Wschr. 100:1937 (1975)
48. HAEBERLI, A., G. SALVATORE, H. EDELHOCH, J.E. RALL:
Relationship between iodination and the polypeptide chain
composition of thyroglobulin.
J. Biol. Chem. 250:7836-7841 (1978)
49. HASHIZUME; K., G. FENZI, C.J. DE GROOT:
Thyroglobulin inhibition of thyrotropin binding to the thy-
roid plasma membrane.
J. Clin. Endocrin. Metab. 46: 679 (1978)
50. HAWKINS, B.R., R.L. DAWKINS, H.G. BURGER, R. MACKAY, P.S.
CHEAH, S. WHITTINGHAM, Y. PATEL, T.A. WELLBORN:
Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in
randomly selected population.
Lancet 51: 1057 (1980)
51. VAN HERLE; A.J., I.J. CHOPRA, J. M. HERSHMAN:
Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic region of
New Guinea.
J. Clin. Endocrin. Metab. 43: 512-516 (1976)
52. VAN HERLE; A.J., H. KLANDORF; R.P. ULLER:
A radioimmunoassay for serum rat thyroglobulin: Physiologic
and pharmacological studies.
J. Clin. Invest. 56:1073-1081 (1975)

53. VAN HERLE, A.J., R.P. ULLER:
Elevated serum thyroglobulin, a marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas.
J. Clin. Invest. 56:272 (1975)
54. VAN HERLE, A.J., R.P. ULLER; N.L. MATTHEWS, J. BROWN:
Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum.
J. Clin. Invest. 52:1320-1327 (1973)
55. VAN HERLE, A.J., G. VASSART, J.E. DUMONT:
Control of thyroglobulin biosynthesis and secretion.
First of two parts: N.Engl. J. Med. 301:239-249 (1979)
Second of two parts: N. Engl. J. Med. 301: 307-314 (1979)
56. HERZOG, V.:
Transcytosis in thyroid follicle cells.
J. Cell Biology 97:607-617 (1983)
57. HORN, K., T. KUBICZEK, C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA:
Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung.
Klin. Wschr. 55:881-894 (1980)
58. HÜFNER, M., H. POLLMANN, M. GRUSSENDORF, P. SCHENK:
Die Bedeutung der Thyreoglobulin-Bestimmung bei der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom.
Schw. Med. Wschr. 110:159-162 (1980)
59. IZUMI, M., P.R. LARSEN:
Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis.
Metabolism 27:449 (1978)
60. JÄNSCH, A., B. HAST, H.G. HEINZE:
Die Wertigkeit der Serum-Thyreoglobulin-Spiegel (s-hTg) für die Verlaufskontrolle von Patientne mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom.
Strahlentherapie 157:381 (1981)
61. LEISNER, B., W. IGL, P.C. SCRIBA:
Fortschritte in der Diagnostik der autonomen Schilddrüsenadenome.
Akt. Endokrin. 1:91-101 (1980)
62. LEISNER, B., R. KANTLEHNER, W. IGL, H.G. HEINZE, J. LISSNER:
Die quantitative Fluoreszenzszintigraphie in der Schilddrüsendiagnostik.
Der Nuklearmediziner 3: 249 (1980)
63. LEVER, E.G., S. REFETTOFF, N.H. SCHERBERG, K. CARR:
The influence of percutaneous fine needle aspiration to serum thyroglobulin.
J. Clin. Endocrin. Metab. 56:26-29 (1983)

64. LEVINE, G.A., J.M. HERSHMAN, A.J. VAN HERLE, L.J. DEFTOS:
Thyroglobulin and calcitonin in patients with non-toxic
goiter.
JAMA 240:2282-2283 (1978)
65. MARRIQ, C., M. ROLLAND, S. LISSITZKY:
Polypeptide chains of 19S thyroglobulin from several mamma-
lian species and porcine 27S iodoprotein.
Eur. J. Biochem. 79:143-148 (1978)
66. MELANDER, A., L.E. ERICSON, F. SUNDLER, U. WESTGREN:
Intrathyroidal amines in the regulation of thyroid activity.
Rev Physiol. Biochem. Pharmacol. 73:39-71 (1975)
67. MILLER, J.M., J.I. HAMBURGER, S.R. KINI:
Diagnosis of thyroid nodules. Use of fine needle aspiration
an needle biopsy.
JAMA 241:481 (1979)
68. MILONI, E., R. FORSTER, M. WEBER, R. BERCHTOLD, H. STUDER:
Autoradiographich studies on the functional autonoma of
follicles and nodules in euthyroid human goiters.
Annales d'endocrinologie, 10th annual meeting of the ETA,
55 A, 1979
69. MILONI, E., H. STUDER:
Functional and morphologic particularities of the autono-
mous follicles in human goiters.
J. Molecular Med. 4:7-20 (1980)
70. MONACO, F., S. GRIMALDI, G. SCUNCIO:
Isolation of desialylated and low-iodinated thyroglobulin
in an experimental rat tumor.
Acta Endocrin. 77:517-526 (1974)
71. MONACO, F., G. MONACO, M. ANDREOLI:
Thyroglobulin biosynthesis in "cold" and "hot" nodules in
the human thyroid gland.
J.Clin.End. Metab. 41:253-259 (1975)
72. MONACO, F., J. ROBBINS:
Defective thyroglobulin synthesis in an experimental rat thy-
roid tumor: Lack of membrane-bound sialyltransferase activity.
73. MONACO, F., G. SALVATORE, J. ROBBINS:
the site of sialic acids incorporation into thyroglobulin in
the human thyroid gland.
J. Biol.Chem. 250:1595-1599 (1975)
74. OCHI, Y., T. HACHIYO, M. YOSHIMURA:
Radioimmunoassay for estimation of thyroglobulin in human serum.
Endocrin. Jpn. 22:351-356 (1975)

75. OKERLUND, M.D., G. CARPENTER:
Plasma thyroglobulin radioimmunoassay in various thyroid disorders.
Presented at the 57th Annual Meeting of the Endocrine society, New York 1975
76. OSOTIMELIN, B., E.G. BLACK, R. KOFTENBERG:
Thyroglobulin concentration in neonatal blood: a possible test for neonatal hypothyroidism.
Br. Med. J. 2:1467-1468 (1978)
77. PACINI, F., A. PICHERA, C. GIANI, L. GRASSO, F. DOVERI, L. BASCHIERI:
Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders.
J. Endocrin. Invest. 3:283-292 (1980)
78. PEZZINO, V., P. COZZANI, S. FILETTI, A. GALBIATI, E. LISI, S. SQUATRITO, R. VIGNERI:
A radioimmunoassay for human thyroglobulin: Methodology and clinical implications.
Eur. J. Clin. Invest. 7:503-508 (1977)
79. PEZZINO, V., R. VIGNERI, S. SQUATRITO:
Increased serum thyroglobulin levels in patients with non-toxic goiter.
J. Clin. Endocrin. Metab. 46:653-657 (1978)
80. POMMIER, J.:
Structure - function relationship thyroglobulin.
IN: Hormones and cell regulation
ed.: DUMONT, J.E., J. NUNEZ; Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1978, pp. 180-190
81. McQUILLAN, M.T., V.M. TRIKOJUS:
Thyroglobulin.
In: Glycoproteins. Their composition, Structure and Function.
Ed.: GOTTSCHALK, A., Elsevier, Amsterdam, 1972, pp. 926-963
82. PAMELLI, F., H. STUDER, D. BRUGGISSER, H. INGOLD:
The site of leakage of intrafollicular thyroglobulin into the bloodstream in simple goiter.
The second Asia and Oceania Thyroid Association Meeting, Tokyo, 1982
83. RAWITCH, A.B., T.H. LIAO, J.G. PIERCE:
The amino acid sequence of a tryptic glycopeptide from human thyroglobulin.
Biochem. Biophys. Acta 160:360-367 (1968)

84. REINERS, C., W. BÖRNER, W. WIEDEMANN, W. BECKER, F. SCHICK, W. SPIEGEL, C. EILLES, W. GERHARDS:
Kritische Betrachtungen zur diagnostischen Wertigkeit der Thyreoglobulinbestimmung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. 15. Band, 1. Teil; Hrsg.: HÖFER, R., BERGMANN, H., Gasteiner Symposium 1982
85. RENTSCH, H.P., H. STUDER, B. FREUDIGER, L. SIEBENHÜHNER:
Topographical heterogeneity of basal and thyrotropin-stimulated adenosine 3'-,5'-monophosphate in human nodular goiter.
J. Clin. Endocrin. Metab. 53:514-521 (1981)
86. ROITT, I.M., G. TORRIGIANI:
Identification of undegraded thyroglobulin in human serum.
Endocrinology 81:421-429 (1967)
87. ROLLAND, M., S. LISSITZKY:
Endogenous proteolytic activity and constituent polypeptide chains of pig and sheep 19 S thyroglobulin.
Biochem. Biophys. Acta 427:696-707 (1976)
88. DE RUBERTIS, F., K. YAMASHITA, A. DEKKER:
Effect of thyroid stimulating hormone TSH on adenylyl cyclase activity and intermediary metabolism of "cold" thyroid nodules and normal human thyroid tissue.
J. Clin. Invest. 51:1109-1117 (1972)
89. SALVATORE, G., H. EDELHOCH:
Chemistry and biosynthesis of thyroid iodoproteins.
In: Hormonal Proteins and Peptides; ed.: LI, C.H., Academic Press, New York, 1973, pp.201-241
90. SALVATORE, G., G. VECCHIO, M. SALVATORE:
27 S thyroid iodoprotein: Isolation and properties.
J. Biol. Chem. 240: 2935-2943 (1965)
91. SATO, S., T. YAMADA, R. FURIBATA:
Effect of guanyl nucleotides on the stimulation of adenylyl cyclase activity in human thyroid plasma membranes by thyroid-stimulating hormones and prostaglandin E₂.
Biochem. Biophys. Acta 332:166-174 (1974)
92. SCHATZ, H., S. GREBE, E. MÄSER, J. TEUBER, W. HORN, O. SCHRÖDER, C. SCHATZ:
Serum-Thyreoglobulinspiegel als Tumormarker bei Schilddrüsenkarzinom.
Klin. Wschr. 60:457-464 (1982)
93. SCHATZ, H., A. KÜHN, U. ZIMMERMANN, J. TEUBER, S. GREBE, K. FEDERLIN:
Aktueller Stand der immunologischen Schilddrüsendiagnostik in der Klinik.
Akta Endocrin. 2:161-167 (1981)

94. SCHLUMBERGER, M., P. FRAGU, C. PARMENTIER, M. TUBIANA:
Thyroglobulin-assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinomas: Comparison of its value in patients with or without normal residual tissue.
Acta Endocrin. 98:215-221(1981)
95. SCHNEIDER, A.B., K. IKEKUBO, J. JUTTON:
Characterization and metabolism of circulating thyroglobulin in thyroid cancer.
Internat. Colloquium on thyroid neoplasia, Rome 1981
96. SCHNEIDER, A.B., R. PERVOS:
Radioimmunoassay of human thyroglobulin: Effect of antithyroglobulin autoantibodies.
J. Clin. Endocr. Metab. 47:126-137 (1978)
97. SCRIBA, P.C., K. VON WERDER:
Hypothalamus und Hypophyse.
In: *Klinische Pathophysiologie*, Hrsg.: SIEGENTHALER, W., Stuttgart 1979, Thieme-Verlag, S. 286
98. SEED, A.W., I.H. GOLDBERG:
Biosynthesis of thyroglobulin II. The role of subunits, iodination and ribonucleic acid synthesis.
J. Biol. Chem. 240:764-773 (1979)
99. SHLOSSBERG, A.H., J.C. JACOBSON, H.K. IBERTSON:
Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma.
Clin. Endocrin. 10:17-27 (1979)
100. SMITH, R.T., M. LANDY:
Immunobiology of the tumor-host-relationship.
Acad. Press, New York 1975
In: *KELLER, R.: Immunologie und Immunpathologie*, Stuttgart 1977, Thieme- Verlag, S.96-99
101. SPIRO, M.J.:
Presence of a glucuronic acid-containing carbohydrate unit in human thyroglobulin.
J. Biol. Chem. 252:5425-5430 (1977)
102. SPIRO, M.J.:
Guinea pig thyroglobulin: Molecular weight of subunits and amino acid and sugar composition.
Biochem Biophys. Res. Comm. 77:874-883 (1977)
103. SPIRO, M.J.:
The carbohydrate units of thyroglobulin.
J. Biol. Chem. 240:1603-1610 (1965)
104. SPIRO, M.J.:
Studies on the protein portion of thyroglobulin amino acid compositions and terminal amino acids of several thyroglobulin.
J. Biol. Chem. 245:5820-5826 (1970)

105. SPIRO, R.G.; M.J. SPIRO:
Glycoprotein biosynthesis: Studies on thyroglobulin.
J. Biol. Chem. 241:1271-1282 (1966)
106. STUDER, H., R. FORSTER, A. CONTI, H. KOHLER, A. HAEBERLI,
H. ENGLER:
Transformation of normal follicles into thyrotropin-refractory "cold" follicles in the aging mouse thyroid gland.
Endocrinology 102:1576 (1978)
107. STUDER, H., H.R. HUNZIKER, C. RUCHTI:
Morphologic and functional substrate of thyrotoxicosis caused by nodular goiter.
In: *Endocrine reviews; The Endocrine Society Vol. 3, No. 1*, 1982, pp. 20-61
108. TALIADOUROS, G.S., R.E. CANFIELD, B.C. NISULA:
Thyroid stimulating activity of chorionic gonadotropin and luteinizing hormone.
J. Clin. End. Metab. 47:855-860 (1978)
109. TALIADOUROS, G.S., R.E. CANFIELD, B.C. NISULA:
Thyroid stimulating activity of chorionic gonadotropin and luteinizing hormone.
J. Clin. End. Metab. 47:855-860 (1978)
110. TANG FUI, S., R. HOFFENBERG, M. MAISEY, E.G. BLACK:
Serum thyroglobulin concentrations and whole-body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation.
Brit. Med. Journal 2:298 (1979)
111. TARUTANI, O., N. UI:
Subunit structure of hog thyroglobulin: Dissociation by treatment with sodium dodecylsulfate.
Biochem. Biophys. Acta 181:116-135 (1980)
112. TAUROG, A.:
Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis.
Rec. Prog. Horm Res. 26:189-247 (1969)
113. TORRIGIANI, G., D. DONIACH, I.M. ROITT:
Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease.
J. Clin. End. Metab. 29:305-314 (1969)
114. UI, N.:
Synthesis and biochemistry of iodoproteins.
In: *Handbook of Physiology, Section VIII, Vol.3, The Thyroid*; ed.: GREER, M.A., D.H. SOLOMON, Am. Phys. society, Washington D.C., 1974, pp. 55-79

115. ULLER, R.P., A.J. VAN HERLE:
Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves' disease.
J. Clin. End. Metab. 46:747-755 (1978)
116. ULLER, R.P., A.J. VAN HERLE, I.J. CHOPRA:
Comparison of alterations in circulating thyroglobulin, tri-iodothyronine and thyroxine in response to exogenous (bovine) and endogenous (human) thyrotropin.
J. Clin. End. Metab. 27:741-745 (1973)
117. UNGER, J., B. VAN HEUVERSWEYN, C. DECOSTER, F. CANTRAINE, J. MOCKEL, A. VAN HERLE:
Thyroglobulin and thyroid hormone release after intravenous administration of bovine thyrotropin in man.
J. Clin. End. Metab. 51:590 (1980)
118. VASSART, G.:
Specific synthesis of thyroglobulin on membrane bound thyroid ribosomes.
FEBS LTT. 23:53-56 (1972)
119. VASSART, G., S. REFETTOFF, H. BROCCAS:
Translation of thyroglobulin 33S messenger-RNA as a means of determining thyroglobulin quaternary structure.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72:3839-3843 (1975)
120. VICKERY, A.L.:
Comparative biological effects of ^{125}I and ^{131}I on the rat thyroid.
Acta Endocrin. 66:201-212 (1971)
121. VAN DER WALT, B., P. VAN JAARSVELD:
Bovine 37 S iodoprotein: Isolation and characterization.
Arch. Biochem. Biophys. 150:768-791 (1972)
122. WEIGLE, W.O.:
Immunological unresponsiveness.
In: Advances in Immunology, Vol. 16, 1973
123. WOLLMANN, S.H.:
Secretion of thyroid hormones.
In: Lysosomes in Biology and Pathology, Vol. 2; ed.: DINGLE, J.T., H.B. Fell, Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1966, pp. 843-912.

LEBENS LAUF

Am 29. Mai 1959 wurde ich in München geboren. Meine Eltern sind der Polizeibeamte Ludwig Hainzinger und seine Ehefrau Ilse, geb. Högel.

Von 1965 bis 1969 besuchte ich die Grundschule in Pullach, danach wechselte ich an das Staatliche Gymnasium in Pullach über; dort bestand ich 1978 das Abitur.

Im Wintersemester 1978/79 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich 1980 ab, 1981 folgte der 1. Teil der Ärztlichen Prüfung.

Im November 1981 begann ich bei Herrn Prof. Dr.med. K. Horn an der Endokrinologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt unter besonderer Betreuung von Herrn Dr.med. R. Gärtner mit den Untersuchungen zu dieser Arbeit.

1984 bestand ich den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung und im Frühjahr 1985 erhielt ich mit dem Ablegen der Ärztlichen Prüfung meine Approbation.

Seit August 1985 bin ich als Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus Miesbach beschäftigt.

